

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 471/04, A61K 31/435</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/12499  (43) 国際公開日 1994年6月9日 (09.06.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01575 (22) 国際出願日 1992年12月1日 (01. 12. 92)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号, Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松浦昭宏 (MATSUURA, Akihiro) [JP/JP] 〒205 東京都羽村市栄町1-9-6-717 Tokyo, (JP) 芦沢直樹 (ASHIZAWA, Naoki) [JP/JP] 〒197 東京都福生市武蔵野台2-11-9-307 Tokyo, (JP) 長谷岳真 (HASE, Takema) [JP/JP] 〒425 静岡県焼津市小川514-2 焼津寮203 Shimoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒104 541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル), Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title : 1,8-NAPHTHYRIDIN-2-ONE DERIVATIVE AND USE THEREOF</p> <p>(54) 発明の名称 1, 8 - ナフチリジン - 2 - オン誘導体とその用途</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A 1,8-naphthyridin-2-one derivative, a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and a remedy containing the same as an active ingredient for treating various diseases including peripheral diseases such as hypertension, renal failure, heart failure, angina pectoris, myocardial infarction and peripheral circulatory disturbance, diseases of circulatory and respiratory systems such as arteriosclerosis, obstructive thromboangiitis, aortitis syndrome and bronchial asthma, central nervous system diseases such as depression, hypofunction of central nervous system after cerebrovascular obstruction, cerebrovascular dementia, senile dementia, Alzheimer disease and disturbance of memory and learning functions, various inflammations, and obesity.</p>		

(57) 要約

本発明は、1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体または製剤学的に許容される酸付加塩並びに該化合物を有効成分として含有する高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、末梢循環障害等の末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群および気管支喘息等の循環系疾患、呼吸器系疾患およびうつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症および記憶・学習機能障害等の中枢系疾患、各種炎症および肥満症等の疾患の治療薬に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

## 明 細 書

### 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体とその用途

#### 技術分野

本発明は1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体または製剤学的に許容される酸付加塩並びに該化合物を有効成分として含有する高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、末梢循環障害等の末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群および気管支喘息等の循環系疾患、呼吸器系疾患およびうつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症および記憶・学習機能障害等の中枢系疾患、各種炎症および肥満症等の疾患の治療薬に関する。

#### 背景技術

(1) エンドセリンは1988年、柳沢らによって単離同定された21個のアミノ酸からなる内皮細胞由来の強力な血管収縮性のペプチドである〔M. Yanagisawa et al., Nature 332, 411(1988)〕。エンドセリンの血管収縮作用は、アンジオテンシンⅡ、バソプレッシン、ニューロペプチドYなどの既知の血管収縮物質のいずれよりも強力な収縮の発現は緩徐ではあるが長時間持続する。また、各種動物の微細血管を含む種々の血管に対し収縮作用を示す。

## 2

エンドセリンによる収縮作用は、既知の血管作動物質（ノルエピネフリン、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、ロイコトリエン、トロンボキサンA<sub>2</sub>など）の受容体拮抗剤や合成阻害剤では影響を受けず、わずかに電位依存性カルシウムチャンネル拮抗剤やエンドセリンの受容体拮抗物質によって抑制されることが知られている。

また、エンドセリンは血管収縮反応のみならず、強力な気道狭窄反応を誘発することが知られている〔Y. Uchida et al., Eur. J. Pharmacol. 154, 227(1988)〕。この他にエンドセリンは培養ラット心房筋において心房性ナトリウム利尿ホルモンの遊離を促進すること、腎傍糸球体細胞においてはレニン分泌を抑制することなど、多彩な生理作用を有することが次第に明らかになってきた。

しかし、これまでのところ生体内での作用、病態とのかわり合いは必ずしも解明されたわけではないが、エンドセリン受容体が広範に分布していることや、その多彩な作用から種々の疾患に関与していることが予想される。実際、各種病態およびその動物実験モデルにおいて、エンドセリンの関与が指摘されている。すなわち、肺高血圧症〔D. J. Stewart et al., Am. Col. Physic. 114, 464 (1991)〕、腎不全症〔M. Shichiri et al., Hypertension 15, 493(1990)〕、心不全症〔K. B. Margulies,

Circulation 82, 2226(1990))、狭心症〔T.Toyo-oka et al., Circulation 83, 476(1991))、心筋梗塞症〔Lancet July 1, 53(1989)〕、虚血性脳、末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎 (Bueger病)、大動脈炎症候群 (高安病)〔JAMA 264, 2868(1990))あるいは気管支喘息などの患者もしくは病態モデル動物において、血漿中のエンドセリン濃度が上昇していることが知られており、疾病の発生原因、維持・発展に深く関わっている可能性が示唆されている。

(2) 細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリックアデノシンモノフォスフェイト(cAMP)やサイクリックグアノシンモノフォスフェイト(cGMP)はホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化する。PDEは生体内の組織に広く分布し、PDE阻害薬はPDEを阻害することにより細胞内のcAMPやcGMPの濃度を上昇させ、種々の薬理作用をもたらすことが知られている。例えば血管平滑筋や気管平滑筋においては弛緩作用、心臓においては陽性変力および変時作用を引き起こす。また、中枢においてはcAMP増加にともなう中枢機能の調整、すなわち抗うつ作用、記憶・学習機能改善作用を有する。そのほかに血小板においては凝集抑制作用、炎症細胞においては活性化抑制作用、また脂肪組織においては脂肪分解作用を示す〔C.D.Nicholson et al., Trends in Pharmacol. Sci.

12. 19(1991))。

したがって、(1)生体内で産生されるオータコイドの一種であるエンセドリンで媒介される種々の生理作用を抑制することにより、それらの調節異常により生じる前述した種々の疾患、例えば高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、虚血性脳・末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群、気管支喘息をはじめとする種々の循環器系疾患、呼吸器系疾患等の予防および治療に有効な化合物および(2)PDEを阻害することによって種々の疾病、すなわち心不全症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、気管支喘息、各種炎症および肥満症などの治療薬として有効な化合物を提供することが望まれている。

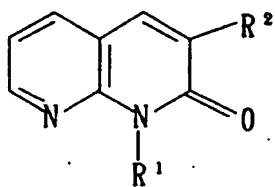
#### 発明の開示

上記のような背景を考慮し、本発明者らは一連の1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体がエンセドリンの種々の作用を抑制すること、すなわち高用量のエンセドリンの静脈内投与により、マウスを致死せしめることが知られている〔Z. Terashita et al., Life Sci. 45, 1911 (1989)〕が、1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体をあらかじめ投与しておくことにより、これを著しく抑制すること、さらに1, 8-ナフチリジン誘導体はラット

においてエンセドリンによる血圧上昇反応の予防および治療、摘出ブタ冠状動脈のエンセドリン添加による血管収縮反応の抑制、さらには摘出モルモット気管標本の他の収縮薬（ヒスタミン、ロイコトリエンD<sub>4</sub>）による収縮も抑制すること、およびPDE阻害作用を有すること、すなわちブタ心臓の心室筋より分離精製したPDEに対し、本発明化合物が非常に強力な阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

#### 発明の最良の形態

本発明は、下記的一般式（I）で表される1，8-ナフチリジン-2-オン誘導体



（式中、R<sup>1</sup> はそれぞれ置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基を示し、R<sup>2</sup> はそれぞれ置換または非置換のアリール基または5～6員のヘテロ環を示す。）  
または製剤学的に許容される酸付加塩並びに該化合物を有効成分として含有する高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、末梢循環障害等の末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群および気管支喘息の循環系疾患、呼吸器系疾患およびうつ病、脳

血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症および記憶・学習機能障害の中枢系疾患、各種炎症および肥満症等の疾患の治療薬を提供するものである。

本明細書中、アルキル基とは炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、sec-ヘキシル、tert-ヘキシルなどが挙げられるが、中でもメチルおよびtert-ブチルが好ましい。

これらのアルキル基は種々の置換基、例えばハロゲン原子、シクロアルキル基および置換されていてもよいアリール基等を有していてもよく、具体的な置換基としてはフッ素、塩素等のハロゲン原子、シクロプロピル等のシクロアルキル基およびハロゲン原子等で置換されていてもよいフェニル基等のアリール基が挙げられる。

次に、アルケニル基とは、例えばビニル、アリル、ブテニルおよびペンテニル等が挙げられる。

また、アリール基とは、フェニルおよびナフチル等が挙げられるが、これらはアルキル基、アルコキシ基およびハロゲン原子等で置換されていてもよい。ここでアルキル基とは前述と同意義を有し、アルコキシ基とは該ア



ルキル基から誘導されるものを意味し、具体的にはメチル、メトキシ、塩素等で置換されたフェニル基等が挙げられる。

5～6員のヘテロ環としては酸素、硫黄および／または窒素原子を1以上含有するヘテロ環を意味し、例えばチオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピロリジン、イミダゾリジン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジン等が挙げられる。さらに、これらの基はアルキル基およびハロゲン原子等で置換されていてもよい。中でも、窒素原子を1個以上有する6員のヘテロ環が好ましく、さらにはピリジンおよびピペリジンが最も好ましい。

下記の表1～11に本発明における代表的な化合物を示す。なお、表中の $R^1$ 、 $R^2$ は前記一般式(I)の $R^1$ 、 $R^2$ を示すものである。




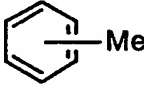

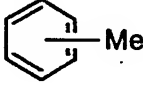
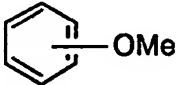

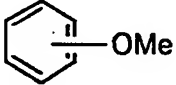
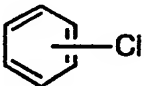

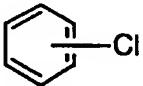
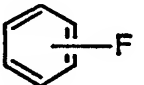

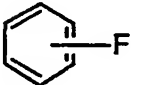
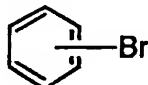

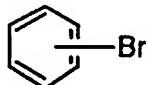









表 1		表 2	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	
—CH <sub>3</sub>		—CH <sub>2</sub> — 	

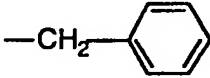

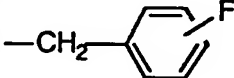

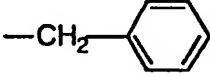
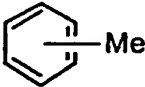
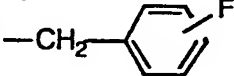
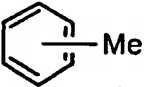
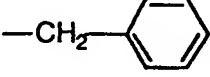
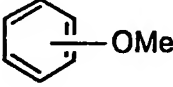
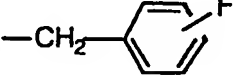
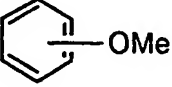
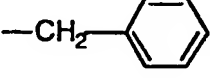
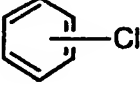
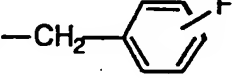
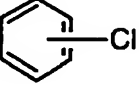
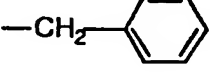
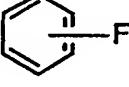
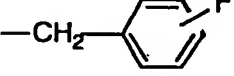
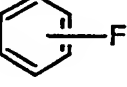
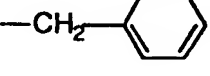
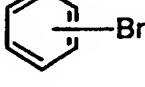
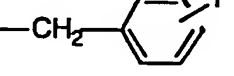
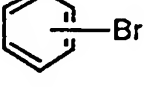
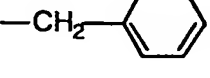

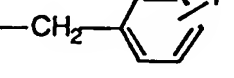

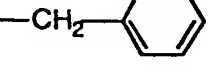

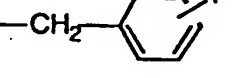

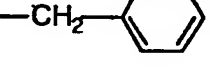
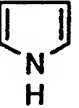
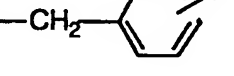
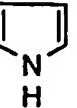
表 3		表 4	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
			
			
			
			
			
			
			
			
			



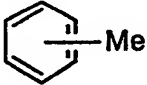
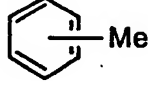
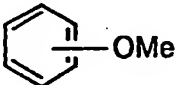
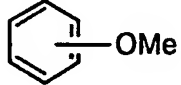
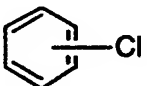
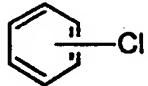
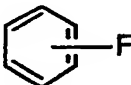
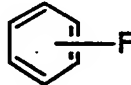
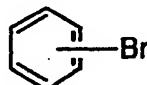
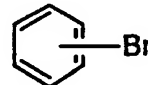
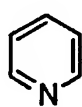
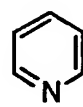
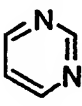
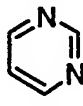


表 5		表 6	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	



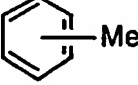
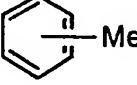
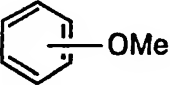
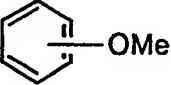
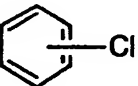
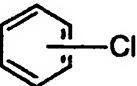
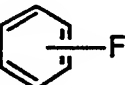
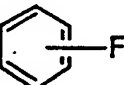
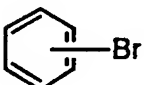
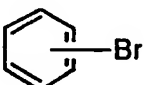




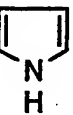
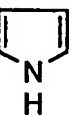
表 7		表 8	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	













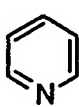
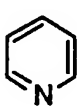
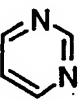
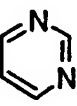

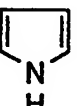

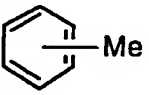
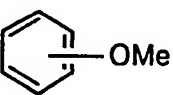
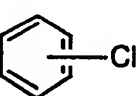
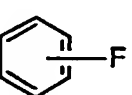
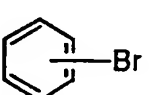
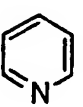
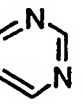

表 9		表 10	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		—CH=CHCH <sub>3</sub>	
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	 Me	—CH=CHCH <sub>3</sub>	 Me
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	 OMe	—CH=CHCH <sub>3</sub>	 OMe
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	 Cl	—CH=CHCH <sub>3</sub>	 Cl
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	 F	—CH=CHCH <sub>3</sub>	 F
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	 Br	—CH=CHCH <sub>3</sub>	 Br
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		—CH=CHCH <sub>3</sub>	
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		—CH=CHCH <sub>3</sub>	
—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>		—CH=CHCH <sub>3</sub>	

表 1 1	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	
—CH=CH <sub>2</sub>	

## 1 4

また、製剤学的に許容されうる酸付加塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸および酢酸、ギ酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

本発明化合物は、経口または非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば錠剤、散剤、カプセル剤もしくは顆粒剤等の固形剤あるいは水性または油性懸濁剤、シロップ剤またはエリキシル剤などの液剤のいずれかの剤型としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤等のいずれも適宜用いることができ、また他の添加剤、例えば保存剤、安定剤等を含むものであってもよい。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口的には一日あたり1～300mg、好ましくは10～100mg、非経口的には一日あたり1～200mg、好ましくは5～50mgであり、これを1～5回に分割して投与すればよい。

#### 実施例

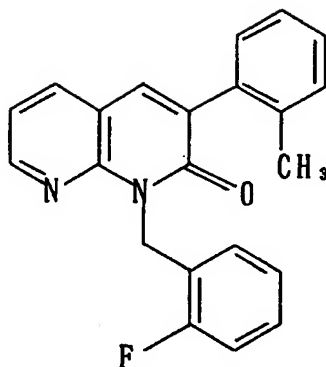
以下に実施例および試験例を示し、本発明をさらに具



体的に説明するが、これらによって本発明の範囲は限定されるものではない。

#### 実施例 1

##### 化合物 1



乾燥アルゴン雰囲気下油性水素化ナトリウム（含量55%）100mgを乾燥ヘキサンで洗浄後、乾燥N，N-ジメチルホルムアミド4mlに懸濁した。これに氷冷下348mgのエチル o-トリルアセテートを滴下した。次いで、30分攪拌した後、2-アミノニコチンアルデヒド（200mg）を含む乾燥N，N-ジメチルホルムアミド1mlを滴下した。室温でさらに2時間攪拌した後、o-フルオロベンジルブロマイド（310mg）を含む乾燥N，N-ジメチルホルムアミド1mlを滴下した。室温で3時間攪拌した後、水10mlを注ぎ、これよりクロロホルムを用いて3回抽出を行った。抽出有機層を合わせて水で4回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

## 16

この抽出有機層より溶媒を減圧除去し抽出残渣 950 mgを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンにおける溶出面分をさらにトルエンから再結晶し、1-(2-フルオロベンジル)-3-(2-メチルフェニル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物1)を130 mg得た(Rf値: 0.60, トルエン対酢酸エチル=4対1)。以下に本品の物理化学的データを示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

2.24(3H, s), 5.89(2H, s), 6.92~7.29(9H, m), 7.65(1H, s),  
7.88(1H, dd,  $J=1.95\text{Hz}$ ,  $4.88\text{Hz}$ ), 8.55(1H, dd,  $J=1.95\text{Hz}$ ,  $7.81\text{Hz}$ )

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

19.95, 38.77, 115.09, 115.31, 115.59, 118.33, 123.77,  
123.80, 124.64, 124.79, 125.65, 128.25, 128.33, 128.38,  
129.77, 130.08, 135.55, 136.06, 136.24, 136.93, 149.43,  
149.67, 159.56, 161.64, 162.01

MS(CI)m/z:

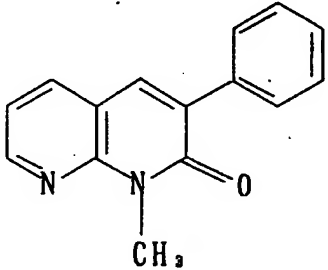
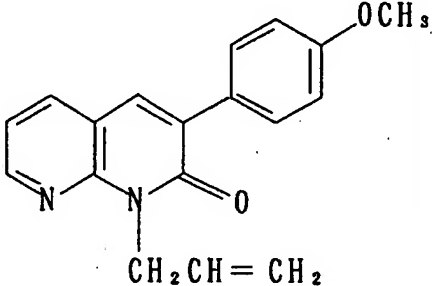
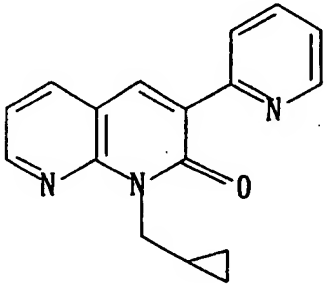
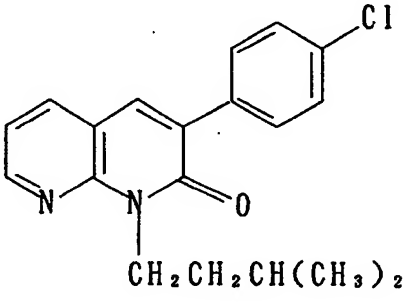
345(MH<sup>+</sup>)

## 実施例 2 ~ 5

それぞれ対応する化合物を出発原料として前述した実施例1と同様に反応させることにより、下記に示す化合物2~5を得た。

17

表 1 2

化 合 物 2		化 合 物 4	
化 合 物 3		化 合 物 5	

次に、本発明の処方例を示す。

#### 処方例 1

錠剤：実施例 1 の本発明化合物（化合物 1）0.5 重量部および乳糖 4.5 重量部を混合粉碎し、この混合物に乳糖 48 重量部、結晶セルロース 22.5 重量部及びステアリン酸マグネシウム 0.4 重量部を加えて均一に混合し、打錠機を用いて加圧成形して 75 mg / 錠の錠剤とした。

#### 処方例 2

カプセル剤：実施例 1 の本発明化合物（化合物 1）0.5 重量部および乳糖 4.5 重量部を混合粉碎し、この混合物に乳糖 14.5 重量部、トウモロコシデンプン 60.0

## 18

重量部及びステアリン酸マグネシウム2.0重量部を加えて均一に混合し、これを1カプセルあたり200mgの割合で3号ゼラチン硬カプセルに充填してカプセル剤とした。

## 試験例

1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体は高エンドセリン症の効果的な予防・治療薬であること、および他の刺激剤による気管支平滑筋収縮の抑制薬であること、PDE阻害薬であることを以下に試験例を示して具体的に説明する。なお、ここに例示していない化合物についても同様の効果が認められた。

## 試験例1

エンドセリンの静脈内投与によって誘発されるマウスの致死に対する予防効果

## (方法)

6～7週令の雄性ICRマウスを無麻酔下で用いた。溶媒（生理食塩水あるいは0.5%カルボキシメチルセルロース生理食塩水）または薬物を溶解・懸濁した溶媒を50 $\mu$ l/10g体重の容量でマウスの尾静脈内に投与し、その5分後にエンドセリン（ペプチド研究所）の5nmol/kgを同容量の溶媒に溶解して静脈内投与した。エンドセリンを投与後60分間観察を行い、動物の死亡数ならびに死亡までの潜時（秒）を測定した。エンドセリ

ン投与後60分間で死亡しなかったマウスの潜時は3600秒とした。代表例として化合物2の試験成績を示す。

(試験成績)

表13に成績を示す。化合物2はエンドセリンによる致死の抑制及び死亡までの潜時の延長作用を示した。

表13 マウスにおけるエンドセリン誘発致死作用に対する1,8-ナフチリジン-2-オン誘導体の予防効果

投与群	投与量 mg/kg i.v.	致死予防作用	
		致死抑制%	潜時延長%
化合物2	30	52	305 **

有意差検定: Tukeyの多重比較法

対照群に対して\*\* $P < 0.01$

試験例2

ラットにおけるエンドセリン誘発昇圧反応に対する効果

(方法)

6～8週令のSD系雄性ラットをペントバルビタール・ナトリウム(60mg/kg i.p.)で麻酔し、左頸動脈にポリエチレン製カテーテルを挿入し、血圧トランスジューサー(TP-400T、日本光電製)に接続して、ポリグラフ(RM-6000、日本光電製)を介して血

圧を測定した。

昇圧反応は  $1 \text{ nmol/kg}$  のエンドセリンを溶媒に溶解して大腿静脈より投与することにより惹起した。血圧が確実に上昇したことを確認した動物についてエンドセリン投与 10 分後に溶媒または薬物を溶解・懸濁した溶媒をラットの大腿静脈より  $1 \text{ ml/kg}$  の容量で投与して、その後の血圧上昇反応を観察した。代表例として化合物 2 の試験成績を示す。

(試験成績)

表 14 に成績を示す。表中、エンドセリン投与 20 分後の血圧変化をエンドセリン投与直前値と比較した。

表 14 エンドセリン誘発昇圧反応に対する 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体の効果

投与群	投与量 $\text{mg/kg}$ i.v.	エンドセリン誘発昇圧反応
		抑制 %
化合物 2	10	38.5

試験例 3

摘出ブタ冠状動脈のエンドセリン誘発収縮に対する抑制作用

(方法)

標本として血管内皮細胞を除去したブタ左冠状動脈前下行枝の短冊形標本を用いた。標本は  $37^\circ\text{C}$  に加温し、

## 21

95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> 混合ガスを通気した10mlのタイロード液中に1.5gの静止張力をかけて懸垂し、等尺性張力の変化を測定した。エンドセリン10nMで標本を収縮させ、反応が安定した時点でジメチルスルホキシドに溶解した薬物をタイロード液中に投与した。収縮前の基線を弛緩率100%として弛緩率を算出した。代表例として化合物2（投与濃度：10μM）の試験成績を示す。

## 〔試験成績〕

表15に成績を示す。化合物2はエンドセリン誘発摘出ブタ冠状動脈標本の収縮反応に対し、明らかな抑制作用を示した。

表15 エンドセリン誘発摘出ブタ冠状動脈標本の収縮反応に対する1, 8-ナフチリジン誘導体の抑制効果

投与群	濃度	抑制%
化合物2	10μM	74

## 試験例4

モルモット摘出気管標本のヒスタミンあるいはロイコトリエンD4誘発収縮に対する抑制作用

## （方法）

体重250～450gの雄性ハートレー系モルモット

## 2 2

を頭部打撲で失神させ、脱血致死せしめた後、気管を摘出し、常法にしたがってリング状標本を作成した。標本は37℃に保温し、95%O<sub>2</sub> - 5%CO<sub>2</sub>混合ガスを通気した10mlのクレブス・リンガー液中に懸垂し、等張性張力を測定した。ヒスタミン(3μM)あるいはロイコトリエンD<sub>4</sub>(1nM)で標本を収縮させ、反応が安定した時点でジメチルスルホキシドに溶解した薬物をタイロード液中に投与した。弛緩率は、収縮前の基線を弛緩率100%として算出した。

## (試験成績)

成績を表16に示す。

表16 各種収縮薬による摘出モルモット気管標本の収縮反応に対する1, 8-ナフチリジン誘導体の抑制効果

投与群	濃度 μM	収縮抑制%	
		H S	L T
化合物 1	10	100	88
2	10	93	—
3	1	60	100
4	10	100	100

表中、H Sはヒスタミン誘発収縮、L TはロイコトリエンD<sub>4</sub>誘発収縮を示す。—は試験例なしを示す。

## 試験例 5

1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体のPDE阻害



## 2 3

## 作用

## (方法)

酵素源としてブタ心室筋のホモジネートの遠心上清をオルト- (ジエチルアミノエチル) -セルロース-クロマトグラフィーにてアイソザイムに分離したものを用いた。各アイソザイムはそれぞれの活性調節剤との反応により確認した。基質として〔<sup>3</sup>H〕-cAMPを用い、5'-ヌクレオチダーゼ存在下で反応を行った。サンプルはジメチルスルホキシドに溶解して反応液に添加した。PDEにより生じた〔<sup>3</sup>H〕-5'-AMPは5'-ヌクレオチダーゼにより〔<sup>3</sup>H〕-アデノシンに分解した。陰イオン交換樹脂を添加して未反応の〔<sup>3</sup>H〕-cAMPを吸着させ反応を停止した。上清の〔<sup>3</sup>H〕-アデノシンの放射活性を測定し、PDE阻害作用を算出した。

## (試験結果)

結果を表17に示す。いずれの化合物もPDEIVを選択的に阻害した。

表 17 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体の PDE  
阻害作用

	PDE阻害活性 (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)			
	PDEアイソザイム			
	I	II	III	IV
化合物 1	>50	>50	>50	0.14
2	29	39	>50	1.6
3	66	18	80	1.4
4	49	>50	44	0.38
5	>50	>50	>50	0.35

#### 試験例 6

1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体のマウスにおける急性毒性

##### (方法)

6～8週令のICR系マウスを1群7匹として、一晚の絶食後実験に用いた。溶媒(0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液)または薬物を溶解・懸濁した溶媒を0.1 ml/10 g体重でマウスに経口投与し、動物の生死を投与後72時間観察した。代表例として化合物2(300 mg/kg p.o.)の試験結果を示す。

##### (試験結果)

結果を表18に示す。ここで化合物2は300 mg/kg

## 25

の投与量で急性毒性試験において陰性であり、その結果より50%致死経口投与量(LD50値)は300 mg/kg以上と判断された。

表1.8 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体のマウスにおける急性毒性

投与群	投与動物数	死亡数
化合物2	7	0

以上により、本発明化合物は、高エンドセリン症の効果的な予防・治療薬、他の刺激剤による気管支平滑筋収縮の抑制薬およびPDE阻害薬として有効であり、安全性も高いと結論された。

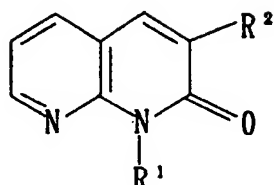
産業上の利用可能性

本発明の1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体およびその医薬的に許容される塩は、高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、末梢循環障害等の末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群および気管支喘息等の循環系疾患、呼吸器系疾患およびうつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症および記憶・学習機能障害等の中枢系疾患、各種炎症および肥満症等の疾患の治療薬として有用である。

27

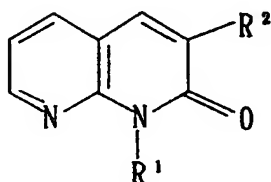
## 請求の範囲

(1) 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$  はそれぞれ置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基を示し、 $R^2$  はそれぞれ置換または非置換のアリール基または5～6員のヘテロ環を示す。) で表される1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体またはその製剤学的に許容される酸付加塩。

(2) 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$  はそれぞれ置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基を示し、 $R^2$  はそれぞれ置換または非置換のアリール基または5～6員のヘテロ環を示す。) で表される1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体またはその製剤学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する高血圧症、腎不全症、心不全症、狭心症、心筋梗塞症、末梢循環障害等の末梢疾患、動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、大動脈炎症候群および気管支喘息等の

循環系疾患、呼吸器系疾患およびうつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、老人性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症および記憶・学習機能障害の中枢系疾患、各種炎症および肥満症等の疾患の治療薬。

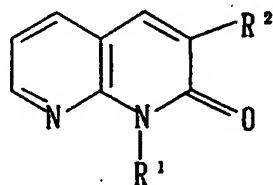
(3) 一般式 I において、 $R^1$  で示されるアルキル基がアリール基またはシクロアルキル基で置換されているものである請求項 2 記載の治療薬。

(4) アリール基が置換フェニル基である請求項 2 記載の治療薬。

(5) 一般式 I において、 $R^2$  で示されるアリール基が置換フェニル基である請求項 2 記載の治療薬。

(6) 一般式 I において、 $R^2$  で示されるヘテロ環が 1 以上の窒素原子を含有する 6 員環である請求項 2 記載の治療薬。

(7) 一般式 (I) :

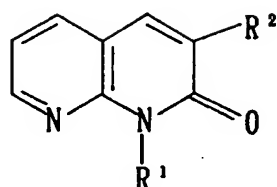


(式中、 $R^1$  はそれぞれ置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基を示し、 $R^2$  はそれぞれ置換または非置換のアリール基または 5～6 員のヘテロ環を示す。)

で表される 1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体またはその製剤学的に許容される酸付加塩を有効成分として

含有するエンドセリン誘発疾患治療薬。

(8) 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$  はそれぞれ置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基を示し、 $R^2$  はそれぞれ置換または非置換のアリール基または5～6員のヘテロ環を示す。)で表される1, 8-ナフチリジン-2-オン誘導体またはその製剤学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ阻害薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01575

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>5</sup> C07D471/04, A61K31/435 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>5</sup> C07D471/04, A61K31/435 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	J. Chem. Soc. C(3) (1966) p.315-321	1 2-8
A	JP, A, 54-22394 (Merck & Co., Inc.), February 20, 1979 (20. 02. 79), & US, A, 413385 & EP, A1, 490	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search January 29, 1993 (29. 01. 93)		Date of mailing of the international search report February 16, 1993 (16. 02. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>3</sup> C07D471/04, A61K31/435		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>3</sup> C07D471/04, A61K31/435		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J. Chem. Soc. C (3) (1966) p 315-321	1 2-8
A	JP, A, 54-22394 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド) 20. 2月, 1979 (20. 02. 79) & US, A, 413385 & EP, A1, 490	1-8
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29. 01. 93		国際調査報告の発送日 16.02.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 鶴見秀紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3452